

炭酸ランタン顆粒分包250mg/500mg「JG」の生物学的同等性試験

1. 試験目的

炭酸ランタン顆粒分包250mg/500mg「JG」は、炭酸ランタン水和物を主薬とする高リン血症治療剤である。今回、尿中リン排泄量を指標とする薬力学的試験を実施し、標準製剤との同等性を検証した。また、全身暴露量を確認するために薬物動態試験を合わせて実施した。なお、炭酸ランタン顆粒分包250mg「JG」と炭酸ランタン顆粒分包500mg「JG」は、同一の製剤組成で1包重量が異なる製剤である。

2. 試験方法

(1)被験者

健康成人男性

(2)測定対象・方法

尿中無機リン:モリブデン酸・UV法

血漿中ランタン:誘導結合プラズマ質量分析法

(3)投与方法

本剤と標準製剤(顆粒剤500mg)をクロスオーバー法により、1日3回3日間毎食直後にランタンとして500mgを水150mLとともに反復経口投与した。薬物動態試験の被験者は更に4日目の朝に経口投与した。なお、食物中のリン含有量が1日当たり約1300mgになるよう調整し、朝・昼・夕食でリン摂取量がほぼ均等になるよう管理した(実際のリン摂取量は1日平均1286.0mgであった)。

(4)尿中リン排泄量

観察期は薬剤投与開始2日前、1日前、投与期は投与開始1日、2日、3日後それぞれ24時間毎に蓄尿を行い、尿中リン排泄量を測定した。観察期2日間の尿中リン排泄量の平均値をベースライン値とし、投与期の尿中リン排泄量の変化量を算出した。

(5)血漿中ランタン濃度

投与1日目から4日目の薬剤投与前、投与4日目の投与後1、2、3、4、5、6、8、10、12および24時間に採血を行い、血漿中ランタン濃度を測定した。

3. 試験結果

(1)尿中リン排泄量

	24時間平均尿中リン排泄量(mmol)		24時間平均尿中リン排泄量変化量(mmol) (投与期-観察期)
	観察期 (投与前2日間の平均)	投与期 (投与後3日間の平均)	
顆粒剤500mg	26.993±3.638	17.888±3.055	-9.105±2.446
標準製剤(顆粒剤500mg)	27.381±4.124	19.027±3.321	-8.355±2.374

(mean±S.D., n=52)

平均尿中リン排泄量は、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

同等性の判定

同等性の範囲*	90%信頼区間
-1.632mmol ~ 1.632mmol	-1.516 ~ -0.734

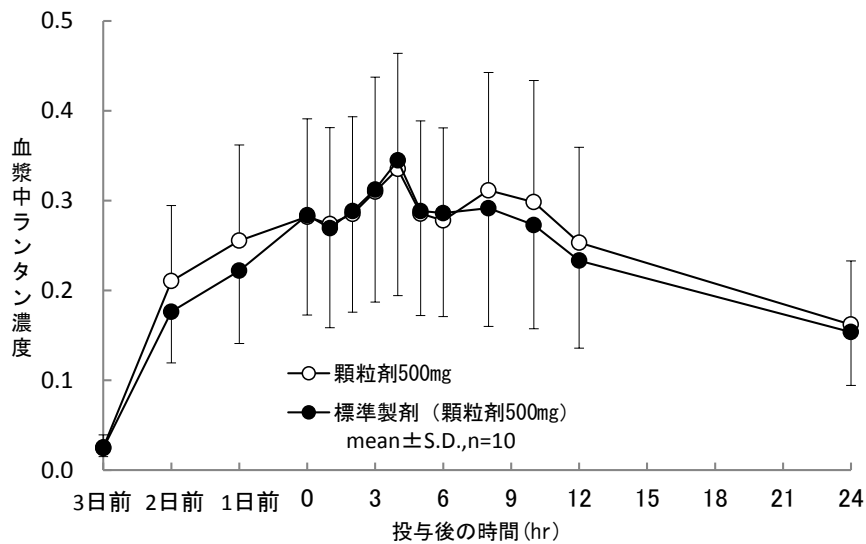
※同等性の範囲は標準製剤の用量反応性を検討した第 I 相群間比較試験の結果から、標準製剤の薬剤効果(24時間尿中リン排泄量変化量)を8.16mmolと予測し、その±20%の-1.632mmol~1.632mmolを同等性の許容域とした。

(2)血漿中ランタン濃度

	AUC _t (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
顆粒剤500mg	5.73±2.30	0.35±0.14	6.2±2.9	18.4±4.6
標準製剤(顆粒剤500mg)	5.48±2.23	0.35±0.15	4.7±2.0	18.9±3.1

(Mean±S.D., n=10)

AUC_t: 血漿中濃度-時間曲線下面積、Cmax: 最高血漿中濃度、Tmax: 最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。



4. 結論

得られた尿中リン排泄量変化量を90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、設定した許容域の範囲内であり、炭酸ランタン顆粒分包250mg/500mg「JG」と標準製剤の生物学的同等性が確認された。また、両剤の血漿中ランタン濃度に著しい差は見られず全身暴露量に大きな違いが無いことが確かめられた。

平成30年8月